

DE967120

Patent number: DE967120
Publication date: 1957-10-03
Inventor: BECKER WILLI
Applicant: ARTHUR PFEIFFER FA
Classification:
- **international:** **A61L2/02; F26B5/06; A61L2/02; F26B5/04;**
- **european:** A61L2/02; F26B5/06
Application number: DE1952P008596 19521030
Priority number(s): DE1952P008596 19521030

Report a data error here

Abstract not available for DE967120

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



AUSGEGEBEN AM
3. OKTOBER 1957

DEUTSCHES PATENTAMT

PATENTSCHRIFT

№ 967 120

KLASSE 30h GRUPPE 204

INTERNAT. KLASSE A 61k ———

P 8596 IVa/30h

Willi Becker, Ehringshausen
ist als Erfinder genannt worden

Fa. Arthur Pfeiffer, Wetzlar

Gefriertrocknungsverfahren

Patentiert im Gebiet der Bundesrepublik Deutschland vom 30. Oktober 1952 an

Patentanmeldung bekanntgemacht am 18. Mai 1955

Patenterteilung bekanntgemacht am 19. September 1957

Die Gefriertrocknung dient unter anderem bekanntlich der Konservierung empfindlicher, flüssiger pharmazeutischer und biologischer Präparate. Die Haltbarkeit über längere Zeit und die leichte Löslichkeit kurz vor dem Gebrauch sind um so besser, je schneller das Einfrieren — dies gilt besonders für Bakterienkulturen — und je gründlicher das Trocknen in dem gefrorenen Zustand unter Vakuum erfolgte. Hinzu kommt die Forderung nach möglichst weitgehender Sterilität, d. h., der Zutritt fremder Keime, beispielsweise von Bakterien, zum Präparat muß während der ganzen Dauer der Verarbeitung und Lagerung verhindert werden. Ein weiteres Merkmal für die betrachteten Präparate ist die mögliche genaue Dosierung bei dem Abfüllen kleinerer Mengen in Fläschchen oder Ampullen bereits vor der Haltbarmachung durch die Gefrier-

trocknung und somit bei industrieller Produktion die Verarbeitung größerer Stückzahlen.

Bisher wurde die Gefriertrocknung bei der industriellen Produktion einerseits im Fließverfahren mit Walzen- oder Bandtrocknern durchgeführt, wobei z. B. eine Gutschüttung durch drehtorartige Schleusen in das Vakuum hinein- bzw. wieder herausgebracht oder eine flüssige Lösung versprüht wurde, andererseits wurde satzweise gearbeitet. Insbesondere wurde bei der Herstellung pharmazeutischer Präparate in der Weise verfahren, daß ein Satz Fläschchen oder Ampullen, z. B. 100 oder 1000 Stück, nacheinander abgefüllt, danach gleichzeitig eingefroren, getrocknet und der Anlage zum Zwecke des Verschließens entnommen wurden. Die verschiedenen in Gebrauch befindlichen Gefriertrockenanlagen unterscheiden sich noch durch die

Art des Einfrierens. Es ist allgemein bekannt, daß die Trockenzeit wesentlich von der Größe der Oberfläche des vereisten Gutes im Fläschchen abhängt. Da die abgefüllte Präparatmenge meist nur ein Drittel oder weniger des Fläschcheninhaltes beträgt, ist es zwecks Vergrößerung der Trockenoberfläche als vorteilhaft bekannt, das Einfrieren in schräger bis horizontaler Lage liegend oder bei langsamer Rotation um eine annähernd horizontale Achse erfolgen zu lassen. Dieses Einfrieren wird in einem gewöhnlichen Kühlschrank oder -raum ohne Anwendung von Vakuum durchgeführt.

Bei einer weiteren bekannten Ausführung einer Gefriertrockenanlage erfolgt eine schnelle Rotation des Fläschchensatzes um eine gemeinsame senkrechte Achse, wobei das Gut einseitig an der Fläschchenwand im Vakuum auffriert. Bei diesem Verfahren ist die Anwendung von Vakuum zur Abkürzung der Einfrierzeit infolge Verdunstungskälte möglich, da durch die Zentrifugalkraft das sonst eintretende Aufschäumen und damit ein Verlust des Präparates verhindert wird. Es ergibt aber bei großem mechanischem Aufwand und begrenzter Stückzahl nicht die kürzest mögliche Trockenzeit, wogegen das weiter oben erwähnte Einfrieren unter langsamer Rotation um eine nahezu horizontale Achse in einem Kühlschrank und bei Atmosphärendruck zwar eine lange Einfrierzeit, aber die denkbar kürzeste Trockenzeit aufweist.

Die bekannten Gefriertrocknungsverfahren haben gemeinsam folgende Nachteile:

Die zur Beschickung der Anlage erforderlichen, beispielsweise 100 oder 1000 Fläschchen müssen sämtlich erst gefüllt sein, bevor sie zum Einfrieren gebracht werden. Inzwischen besteht die Gefahr der Verunreinigung der offenen Fläschchen. Das gleiche Gefahrenmoment wiederholt sich bei der Entnahme nach der Trocknung und gegebenenfalls beim Umsetzen aus der Kühltruhe in die Vakuumtrockenkammer, wobei die Fläschchen außerdem Gefahr laufen, wieder teilweise aufzutauen. Die Anwendung von den Flascheninhalt vor Infektion schützenden Zellstoffstopfen oder anderen Abdeckungen führt zu weiteren Zeitverzögerungen, so daß man auf sie verzichten muß.

Der Erfindungsgedanke beruht auf der Erkenntnis, daß die Durchsatzleistung der bisher bekannten Gefriertrocknungsverfahren nicht mehr durch Vergrößerung der Anlagen gesteigert werden kann, ohne gleichzeitig die Güte der Präparate zu gefährden. Der wesentliche technische Fortschritt besteht darin, daß erfindungsgemäß die Fläschchen oder Ampullen nicht in großer Zahl satzweise, sondern kontinuierlich einzeln bzw. gruppenweise der Gefriertrocknungsanlage übergeben und am Schluß fertig getrocknet wieder ebenso entnommen werden können. Die Verweilzeit jeden Fläschchens in der Anlage ist so bemessen, daß das Präparat den gewünschten Trocknungsgrad erreicht. Das Einfrieren erfolgt in an sich bekannter Weise unter schneller Rotation um die Fläschchenachse und im Vakuum, wodurch wesentlich kürzere Einfrier- und Trockenzeiten erreicht werden, als es bisher bei

Produktionsanlagen möglich war. Dadurch wird die Güte des Präparates aus der Serienfertigung auf den denkbar höchsten Stand gebracht, wie er bisher nur laboratoriumsmäßig an Einzelstücken vielleicht schon möglich war.

An einem Ausführungsbeispiel sei das Gefriertrocknungsverfahren nach der Erfindung noch einmal veranschaulicht (in der Zeichnung bedeutet V.P. die Verbindung mit geeigneten Vakuumpumpen).

Die Fläschchen oder Ampullen 1 werden einzeln auf einem laufenden Band 2 von der Füllung kommend je in eine Leitkapsel 3 gesteckt. In dieser Leitkapsel befindet sich eine Aufnahme für das Fläschchen, die nach dem Bestücken mit dem Fläschchen in rasche Rotation 4 versetzt wird. Danach durchwandert die Leitkapsel mit der rasch rotierenden, das Fläschchen enthaltenden Aufnahmevorrichtung eine oder mehrere Vakuumschleusen 5 und gelangt in die unter Hochvakuum stehende Einfrierkammer 6. Hier verdampft ein Teil des Wassers, und die Substanz in dem Fläschchen gefriert durch den Wärmeentzug. Zur Kondensation des frei werdenden Dampfes ist in der Einfrierkammer ein entsprechend bemessener Tiefkühlkondensator 7 untergebracht. Innerhalb von beispielsweise 10 Sekunden ist die Substanz eines 10-cm³-Fläschchens bereits gefroren. In der Einfrierkammer können sich gleichzeitig mehrere mit Fläschchen bestückte Leitkapseln befinden, so daß beispielsweise alle 2 Sekunden eine neue Leitkapsel mit Fläschchen eingeschleust wird. Nach einer Verweilzeit von 10 bis 20 Sekunden wird das Fläschchen aus der Leitkapsel gelöst und wandert durch Schleusen 8 in die evakuierte Trockenkammer 9. Die Leitkapsel wird zurückgeschleust und kann wieder vom laufenden Band 2 ein neues Fläschchen aufnehmen. In der Trockenkammer durchlaufen die Fläschchen in gefrorenem Zustand langsam eine lange, geheizte Bahn 10, wobei die Geschwindigkeit so gewählt ist, daß die Fläschchen erst nach beendeter Vortrocknung das Ende der Bahn erreichen.

Die bei der Vortrocknung anfallenden großen Wasserdampfmenngen werden von Tiefkühlkondensatoren 11 aufgenommen, deren wirksame Oberfläche sich nahe bei den Fläschchenöffnungen befindet. Zwischendurch passieren die Fläschchen Meßstellen, an welchen laufend die Temperaturen der Fläschchen gemessen werden können. Das Ansteigen der Temperatur zeigt das Ende der Vortrocknung an. Von dieser Bahn 10 werden die Fläschchen in eine weitere Kammer 12 geschleust, in der ein für die Nach Trocknung erforderliches hohes Vakuum aufrechterhalten wird. Auch hier sind Bahnlänge und Fläschchengeschwindigkeit so bemessen, daß erst nach beendeter Feintrocknung das Fläschchen das Ende der Bahn erreicht. Nun durchwandern die Fläschchen eine oder mehrere Schleusen 13, wobei sie in bekannter Weise entweder unter Vakuum verschlossen oder mit einem inaktiven Gas, z. B. Stickstoff, gefüllt und dann verschlossen werden. Erst dann treten die Fläschchen durch die letzte Schleuse 14 ins Freie.

Die Fläschchen sind jetzt verschlossen und können ohne Gefahr für den Inhalt etikettiert und verpackt werden. Es ist somit nicht erforderlich, daß die Fläschchen nach dem Füllvorgang bis zum Verschluß von Menschenhand berührt werden.

PATENTANSPRÜCHE:

1. Verfahren zum kontinuierlichen Gefrier-
trocknen vorzugsweise wäßriger Lösungen oder
Aufschwemmungen von Arzneimitteln unter
Vakuum in Fläschchen oder Ampullen, dadurch
gekennzeichnet, daß man im Fließverfahren die
in Leitkapseln befindlichen Fläschchen oder
Ampullen einzeln oder gruppenweise in an sich
bekannter Weise in schnelle Rotation um ihre
vertikale Achse versetzt, dann durch Schleusen-
tore, die mit den Leitkapseln zusammen die Ab-
dichtung der evakuierten Räume gegen die
Atmosphäre bewirken, der unter Hochvakuum
stehenden Gefrierkammer zuführt, nach dem
Gefrieren des Gutes die Leitkapseln entfernt,
die Fläschchen oder Ampullen ohne Unter-

brechung des Vakuums über ein Schleusentor in
die Vakuumtrockenkammer bringt und die leeren
Leitkapseln durch ein eigenes Schleusentor
aus der Gefrierkammer herausführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Einfriervorgang in einer
Zeit von weniger als 1 Minute durchgeführt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Trocknungsdauer durch
geeignete Bemessung des in der oder den
Trockenkammern zurückzulegenden Weges bestimmt wird.

4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Fläschchen oder Ampullen im Anschluß an die Trocknung im Vakuum oder unter einem Füllgas verschlossen werden.

In Betracht gezogene Druckschriften:

USA.-Patentschriften Nr. 2 515 098, 2 528 476;
Ullmann, Enzyklopädie der technischen Chemie, Bd. I, 1951, S. 561.

Hierzu 1 Blatt Zeichnungen





